

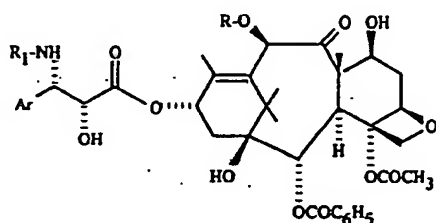


## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

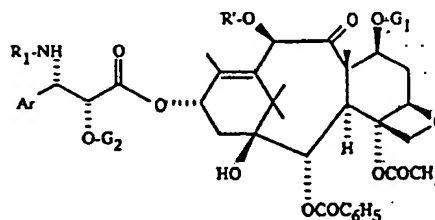
<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :</b>  <b>C25B 3/04, C07D 305/14</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 93/18210</b>  <b>(43) Date de publication internationale:</b> 16 septembre 1993 (16.09.93)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR93/00243 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 11 mars 1993 (11.03.93) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 92/03000 13 mars 1992 (13.03.92) FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement) :</b> DEPREZ, Dominique [FR/FR]; 19, rue Georges-Clémenceau, F-91310 Leuville-sur-Orge (FR). PULICANI, Jean-Pierre [FR/FR]; 7 bis, villa Saint-Georges, F-92160 Antony (FR).		<b>(74) Mandataire:</b> PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).  <b>(81) Etats désignés:</b> AU, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, SK, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF TAXANE DERIVATIVES

(54) Titre: PROCÉDE DE PRÉPARATION DE DÉRIVÉS DU TAXANE



(I)



(II)

## (57) Abstract

Process for electrochemical preparation of taxane derivatives of general formula (I) based on a product of general formula (II). In general formula (I), Ar denotes an aryl radical, R<sub>1</sub> is a benzoyl radical or R<sub>2</sub>-O-CO- radical in which R<sub>2</sub> is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, phenyl or heterocyclyl radical and R is a hydrogen atom of the acetyl radical. In general formula (II), Ar and R are defined as in general formula (I), R' is an acetyl or trichloro-2,2,2 ethoxycarbonyl radical and G<sub>1</sub> is a trichloro-2,2,2 ethoxycarbonyl radical and G<sub>2</sub> is a hydrogen-atom. The products of general formula (I) have outstanding anti-tumoral properties.

## (57) Abrégé

Procédé de préparation par voie électrochimique de dérivés du taxane de formule générale (I) à partir d'un produit de la formule générale (II). Dans la formule générale (I), Ar représente un radical aryle, R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle ou hétérocyclyle et R représente un atome d'hydrogène ou le radical acétyle. Dans la formule générale (II), Ar et R sont définis comme dans la formule générale (I), R' représente un radical acétyle ou trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl et G<sub>1</sub> représente un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl et G<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène. Les produits de formule générale (I) présentent des propriétés antitumorales remarquables.

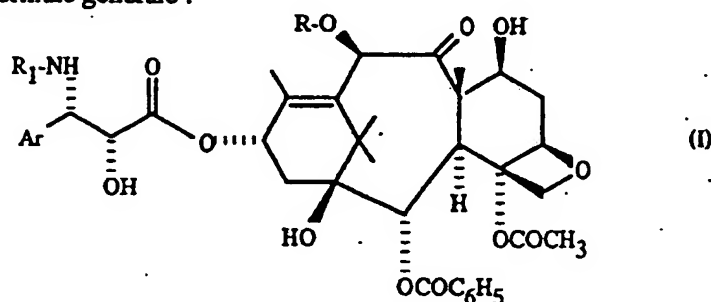
**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brazil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
FI	Finlande				

PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DU TAXANE

La présente invention concerne un procédé de préparation de dérivés du taxane de formule générale :



5 qui présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.

Dans la formule générale (I),

R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle ou  
 10 hétérocyclyle azoté, et Ar représente un radical aryle.

Plus particulièrement, R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle et R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente :

- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle  
 15 contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4  
 20 atomes de carbone, dialcylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle, cyano,  
 25 carboxy ou alcoyloxy-carbonyl dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,

- ou un radical hétérocyclyle azoté saturé ou non saturé contenant 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

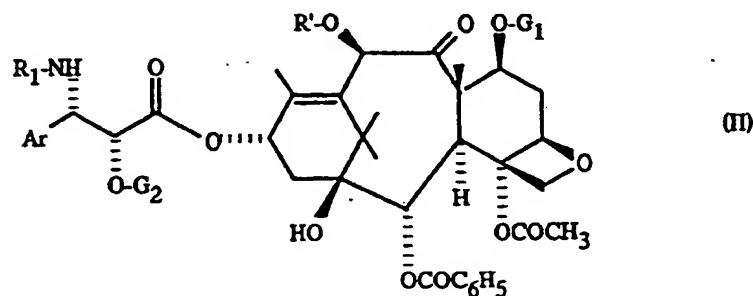
étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, et

Ar représente un radical phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, ayles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux ayles sont les radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles.

D'un intérêt tout particulier sont les produits de formule générale (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle,  $R_1$  représente un radical benzoyle ou t.butoxycarbonylamino et Ar représente un radical phényle.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle  $R_1$  représente un radical benzoyle correspondent au taxol et au désacétyl-10 taxol et les produits de formule générale (I) dans laquelle  $R_1$  représente un radical t.butoxycarbonyle correspondent à ceux qui font l'objet du brevet européen EP 0 253 738.

Selon les procédés qui sont décrits par exemple dans les brevets européens EP 0 253 738, EP 0 336 840 et EP 0 336 841 les produits de formule générale (I) sont obtenus après remplacement par des atomes d'hydrogène des groupements protecteurs  $R'$ ,  $G_1$  et  $G_2$  du produit de formule générale :



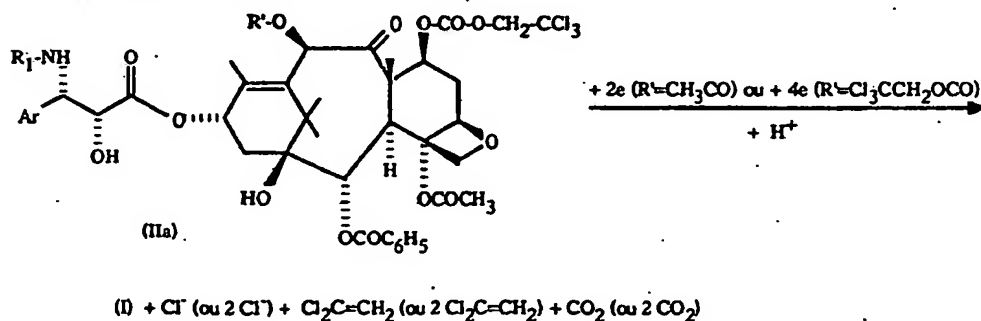
dans laquelle Ar et  $R_1$  sont définis comme précédemment,  $R'$  représente un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy choisi parmi les radicaux trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou trialkylsilyle dont chaque partie alkyle contient 1

à 3 atomes de carbone,  $G_1$  représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy choisi parmi les radicaux trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou trialkylsilyle dont chaque partie alkyle contient 1 à 3 atomes de carbone, et  $G_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy choisi parmi les radicaux méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle, ( $\beta$ -triméthylsilyléthoxy) méthyle, tétrahydropyrannyle, trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou trichloro-2,2,2 éthoxyméthyle.

Selon la nature des groupements protecteurs, leur remplacement par des atomes d'hydrogène peut être effectué au moyen de zinc en présence d'un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique éventuellement en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone, en particulier lorsque au moins un des groupements protecteurs représente un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, ou au moyen d'un acide tel que l'acide chlorhydrique dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone à une température voisine de 0°C lorsque au moins un des groupements protecteurs représente un radical trialkylsilyle.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par réduction électrolytique d'un produit de formule générale (II) dans laquelle Ar et  $R_1$  sont définis comme précédemment,  $R'$  représente un radical acétylé ou un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle,  $G_1$  représente un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle et  $G_2$  représente un atome d'hydrogène, c'est-à-dire le produit de formule générale (IIa).

Selon l'invention, le remplacement des groupements protecteurs des fonctions hydroxy par un atome d'hydrogène est effectué par réduction électrolytique selon la réaction suivante :



La réduction électrolytique à partir du produit de formule générale (IIa) est

réalisée dans un électrolyseur contenant un catholyte constitué d'un électrolyte support dans lequel est dissous le produit de formule générale (IIa) à une concentration comprise entre 0,1 et 40 g/litre.

- 5 La quantité d'électricité nécessaire pour effectuer la réduction d'un produit de formule générale (IIa) en produit de formule générale (I) est de 386.000 coulombs par molécule lorsque R' représente un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl et elle est de 193.000 coulombs par molécule lorsque R' représente un radical acétyl.

Préférentiellement, la réduction s'effectue dans un électrolyseur à diaphragme.

- 10 Selon un mode de mise en oeuvre du procédé selon l'invention, la réduction électrolytique est effectuée dans un électrolyseur comportant une cathode, un compartiment cathodique, un diaphragme séparateur, un compartiment anodique et une anode dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 15 a) la cathode est constituée d'un matériau conducteur de l'électricité sur lequel la réduction a lieu à un potentiel supérieur à celui de la réduction du solvant ou de l'un des constituants de l'électrolyte support, ou à un potentiel tel que la réduction du solvant ou de l'un des constituants de l'électrolyte support n'est pas suffisamment importante pour gêner la réduction du produit,
- 20 b) le compartiment cathodique contient le catholyte qui est constitué d'une solution du produit de formule générale (IIa) dans un milieu organique ou hydroorganique dont le pH apparent est compris entre 4 et 7 et d'un électrolyte support,
- c) le diaphragme séparateur est constitué d'un matériau poreux tel qu'une plaque, un manchon ou une bougie de verre fritté ou de porcelaine ou par une membrane échangeuse d'ions, de préférence une membrane échangeuse de cations,
- 25 d) le compartiment anodique contient l'anolyte constitué de préférence par le même solvant ou mélange de solvants et le même électrolyte support que celui qui est utilisé dans le compartiment cathodique,
- e) l'anode est constituée d'un matériau conducteur de l'électricité dont la nature n'est pas essentielle à la mise en oeuvre du procédé.

- 30 Généralement, l'anode est constituée par un matériau conducteur de l'électricité inattaquable dans les conditions de l'électrolyse tel que par exemple le platine poli, massif ou sur support conducteur, le graphite ou le carbone vitreux et la cathode est constituée d'un matériau conducteur de l'électricité tel que le mercure, le zinc, le plomb ou le carbone vitreux.

- 35 De préférence la cathode est constituée par une nappe de mercure.

L'électrolyte support est constituée d'un sel alcalin ou d'un sel d'ammonium quaternaire, tel que l'acétate de sodium en présence d'acide acétique ou l'acétate de tétraéthylammonium, soluble dans le solvant ou le mélange hydroorganique. Généralement, on utilise des solvants qui solubilisent facilement les produits de  
5 formule générale (I) et (IIa) et qui permettent un isolement facile du produit de formule générale (I) tels que les alcools (méthanol), les nitriles (acétonitrile).

Le pH doit être compatible avec la stabilité du substrat et il est de préférence compris entre 4 et 6 et il peut être maintenu constant au cours de l'électrolyse par addition d'un acide.

10 La nature du diaphragme séparant l'anolyte du catholyte n'est pas une caractéristique essentielle de l'invention. C'est ainsi qu'on peut utiliser tout diaphragme de type connu, constitué par un matériau poreux comme le verre fritté, la porcelaine avec ou sans gel conducteur limitant la diffusion des réactifs ou par des membranes échangeuses d'ions de préférence échangeuses de cations. Les membranes  
15 peuvent être de type homogène ou hétérogène et elles peuvent éventuellement être renforcées par une trame. De préférence sont utilisées des membranes qui ne gonflent pas, qui ne gaufrent pas et qui sont stables en présence des divers constituants de l'anolyte et du catholyte.

Selon un mode de mise en oeuvre préféré de l'invention l'anode, la cathode  
20 et le diaphragme séparateur sont disposés selon des plans parallèles de préférence verticaux ou horizontaux dans le cas d'une cathode constituée par une nappe de mercure. En outre plusieurs électrolyseurs élémentaires peuvent être associés à la manière des filtre-presses.

La température du bain d'électrolyse est généralement comprise entre 0 et  
25 30°C.

L'électrolyse peut être effectuée à densité de courant constante ou à un potentiel d'électrode imposé. De préférence, l'électrolyse est réalisée à densité de courant constante comprise entre 0,5 et 10 A/dm<sup>2</sup>.

Lorsque l'électrolyse est effectuée à potentiel contrôlé, celui-ci est fixé à  
30 environ -1,4 volt par rapport à une électrode de référence au calomel.

La quantité théorique d'électricité mise en oeuvre est de 193.000 coulombs par mole à partir d'un produit de formule générale (IIa) pour lequel R' représente un radical acétyle et est de 386.000 coulombs par mole à partir d'un produit de formule générale (IIa) pour lequel R' représente un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle.

Pratiquement la quantité d'électricité utilisée peut varier entre 1,5 fois et 8 fois la quantité théorique.

Habituellement le catholyte circule en circuit fermé, par exemple sous l'action d'une pompe. Le circuit peut en outre comprendre des dispositifs annexes tels qu'échangeurs de température ou vases d'expansion ; un tel vase d'expansion permet en particulier d'alimenter le catholyte en produit de formule générale (IIa) et permet également d'effectuer un soutirage pour l'extraction du produit de formule générale (I).

L'anolyte peut également être soumis à une circulation. Selon un mode préférentiel de réalisation de l'invention, le circuit du catholyte est similaire à celui de l'anolyte, ce qui permet d'équilibrer les pressions de part et d'autre du diaphragme séparateur.

Selon un autre mode de mise en oeuvre particulier de l'invention, on dispose des intercalaires dans les compartiments anodique et cathodique. Ces intercalaires servent à éviter, d'une part, les déformations de la membrane échangeuse d'ions et, d'autre part, les contacts de cette membrane avec les électrodes. Ils servent également à améliorer l'homogénéité de concentration du catholyte.

En l'absence d'intercalaire, la vitesse de circulation du catholyte dans le compartiment cathodique est habituellement supérieure à 10 cm/s, de préférence supérieure à 50 cm/s. Lorsque l'on utilise un intercalaire, la vitesse apparente du catholyte (vitesse dans le compartiment cathodique supposé sans intercalaire) est habituellement supérieure à 1 cm/s, de préférence supérieure à 10 cm/s.

Selon un autre mode de mise en oeuvre de l'invention, la cellule peut être constituée simplement d'un récipient, parallélépipédique ou cylindrique, en une matière inerte vis-à-vis des constituants des électrolytes. Ce récipient contient l'électrode de travail dont la nature est la même que celle définie pour le premier genre de cellule. La forme de cette électrode de travail est adaptée à la forme du récipient.

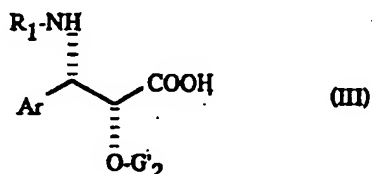
D'une façon générale, toute cellule électrolytique comportant une anode et une cathode séparées par un ou plusieurs diaphragmes assurant la conductibilité ionique est susceptible d'être employée, la disposition des éléments n'étant pas essentielle à la mise en oeuvre du procédé.

Le produit de formule générale (I) obtenu par la mise en oeuvre du procédé selon l'invention est séparé par application des méthodes habituelles.

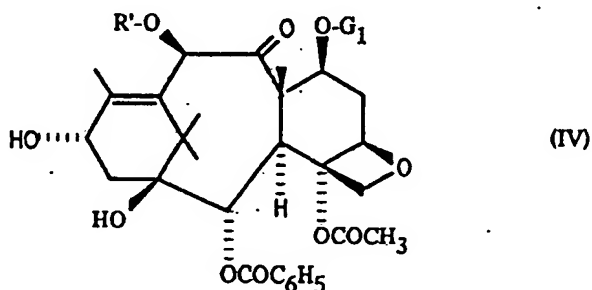


Les produits de formule générale (IIa) peuvent être obtenus dans les conditions décrites dans le brevet européen EP 0 253 738.

Les produits de formule générale (IIa) peuvent aussi être obtenus par condensation d'un dérivé d'une  $\beta$ -arylisosérine de formule générale :

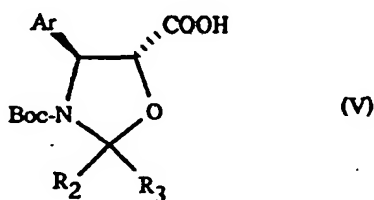


- 5 dans laquelle Ar et R<sub>1</sub> sont définis comme précédemment et G'<sub>2</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy sur un dérivé de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale :



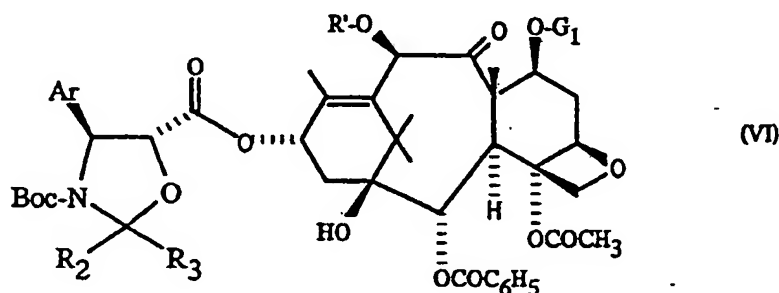
- 10 dans laquelle R' et G<sub>1</sub> sont définis comme précédemment, en opérant dans les conditions décrites dans les brevets européens EP 0 336 840 et EP 0 336 841, suivie du remplacement du groupement protecteur G'<sub>2</sub> par un atome d'hydrogène en opérant en milieu acide.

- 15 Les produits de formule générale (IIa) peuvent également être obtenus par condensation d'un acide de formule générale :

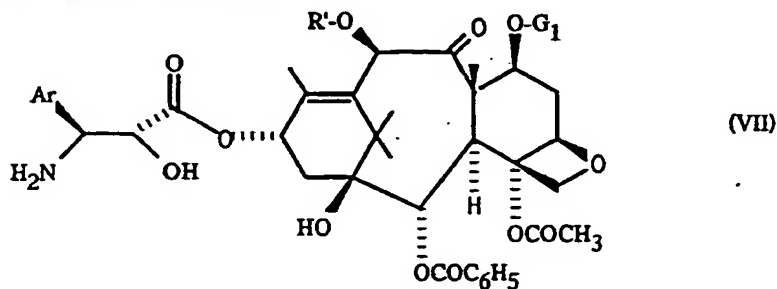


- 20 dans laquelle Ar est défini comme précédemment, Boc représente le radical t.butoxycarbonyl et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux aryles (phényles), ou aryle (phényle) ou bien

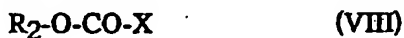
R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, sur un dérivé de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale (IV) pour obtenir le produit de formule générale :



- 5 dans laquelle Ar, Boc, R', G<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont définis comme précédemment, sur lequel on fait réagir un acide minéral ou organique éventuellement dans un alcool dans des conditions qui sont sans effet sur les groupements protecteurs R' et G<sub>1</sub> pour obtenir un produit de formule générale :



- 10 dans laquelle Ar, R' et G<sub>1</sub> sont définis comme précédemment, sur lequel on fait réagir un halogénure de benzoyle ou un dérivé réactif de formule générale :



dans laquelle R<sub>2</sub> est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène (fluor, chlore) ou un reste -O-R<sub>2</sub> ou -O-CO-O-R<sub>2</sub> pour obtenir le produit

- 15 de formule générale (IIa).

Les exemples suivants montrent comment l'invention peut être mise en pratique.

EXEMPLE 1

On procède à la réduction électrolytique du tert.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans une cellule d'électrolyse possédant les caractéristiques suivantes :

- la cellule est un vase en verre de 25 cm<sup>3</sup> divisé en deux compartiments par une membrane échangeuse de cations,
- la cathode est une nappe de mercure dont la surface utile est de 4 cm<sup>2</sup>,
- l'anode est une grille de platine,
- l'électrode de référence est une électrode au calomel.

Dans le compartiment cathodique, on introduit 10 cm<sup>3</sup> d'une solution contenant :

- tert.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  ..... 53,3 mg
- acide acétique ..... 1M
- acétate de sodium (CH<sub>3</sub>COONa,3H<sub>2</sub>O) ..... 0,1M
- méthanol ..... q.s.p. 10 cm<sup>3</sup>

Dans la compartiment anodique, on introduit 10 cm<sup>3</sup> du même mélange ne contenant pas le substrat.

Après désaération pendant 10 minutes par barbotage d'un courant d'argon, le potentiel de la cathode est fixé à -1,4 volt par rapport à l'électrode de référence.

On électrolyse la solution pendant le temps nécessaire au passage de 30 coulombs.

A l'électrolysat séparé, on ajoute 9 cm<sup>3</sup> d'eau permutée. Après avoir chassé le solvant sous pression réduite à une température inférieure à 35°C, on extrait la phase aqueuse restante par 3 fois 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane puis on rince la phase organique par 2 fois 20 cm<sup>3</sup> de tampon phosphate de sodium (pH 7,4). Après évaporation du solvant sous pression réduite à une température inférieure à 35°C, on obtient, après séparation par chromatographie en couche mince préparative (gel de silice : 0,25 mm d'épaisseur ; milieu : dichlorométhane-méthanol (94-6 en volumes) avec un rendement de 50 %, le tert.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  (ou "Taxotère") dont les caractéristiques sont identiques à celles du produit qui est décrit dans le brevet européen EP 0 253 738.

**EXEMPLE 2**

On effectue l'électrolyse du substrat utilisé dans l'exemple 1 dans une cellule d'électrolyse de 25 cm<sup>3</sup> ne contenant pas de membrane séparatrice et comportant :

- une cathode constituée d'une nappe de mercure dont la surface utilisée est de 4 cm<sup>2</sup>,
- 5 - une électrode de référence au calomel,
- une anode constituée d'une grille de platine.

Dans la cellule, on introduit 10 cm<sup>3</sup> d'une solution contenant :

- substrat utilisé dans l'exemple 1 ..... 51,5 mg
- acide acétique ..... 1M
- 10 - acétate de sodium (CH<sub>3</sub>COONa, 3H<sub>2</sub>O) ..... 0,1M
- méthanol ..... q.s.p. 10 cm<sup>3</sup>

Après désaération pendant 10 minutes par barbotage d'un courant d'argon, le potentiel de la cathode est fixé à -1,4 volt par rapport à l'électrode de référence.

- 15 On électrolyse la solution pendant le temps nécessaire au passage de 50,4 coulombs.

Après traitement de l'électrolysat dans les conditions décrites à l'exemple 1, on obtient le "Taxotère" avec un rendement de 31 %.

**EXEMPLE 3**

- 20 On opère dans une cellule d'électrolyse identique à celle décrite dans l'exemple 1.

Dans le compartiment cathodique, on introduit 10 cm<sup>3</sup> d'une solution contenant :

- substrat utilisé dans l'exemple 1 ..... 202,1 mg
- acide acétique ..... 1M
- 25 - acétate de sodium (CH<sub>3</sub>COONa, 3H<sub>2</sub>O) ..... 0,1M
- méthanol ..... q.s.p. 10 cm<sup>3</sup>

Dans le compartiment anodique, on introduit 10 cm<sup>3</sup> du même mélange ne contenant pas le substrat.

- 30 Après désaération pendant 10 minutes par barbotage d'un courant d'argon, l'intensité du courant est fixée au départ à 1A/dm<sup>2</sup>. On électrolyse la solution pendant le temps nécessaire au passage de 181 coulombs.

A l'électrolysat séparé, on ajoute 20 cm<sup>3</sup> d'eau permutée. Après évaporation du solvant sous pression réduite à une température inférieure à 35°C, on filtre le

- précipité formé sur verre fritté N° 3. Après rinçage à l'eau et séchage, on obtient 111,4 mg de solide blanc que l'on purifie par chromatographie sur 50 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (93-3 en volumes)] en recueillant des fractions d'environ 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions 14 à 40 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à une température inférieure à 35°C.

On obtient le "Taxotère" avec un rendement de 43 %.

#### EXEMPLE 4

- Dans le compartiment cathodique d'une cellule d'électrolyse de 25 cm<sup>3</sup>, en forme de H, divisée en deux compartiments par une membrane échangeuse de cations et contenant :

- une cathode de carbone vitreux dont la surface utile est de 4,5 cm<sup>2</sup>, et
- une anode de platine,

on introduit 20 cm<sup>3</sup> d'une solution contenant :

- substrat utilisé dans l'exemple 1 ..... 205,5 mg
- acide acétique ..... 1M
- acétate de tétraéthylammonium ..... 0,1M
- acétonitrile ..... q.s.p. 20 cm<sup>3</sup>.

- Dans le compartiment anodique, on introduit 20 cm<sup>3</sup> du même mélange ne contenant pas le substrat.

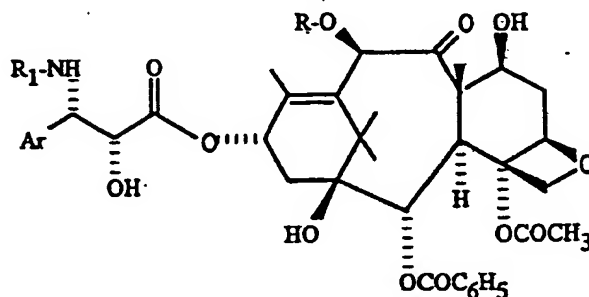
Après désaération pendant 10 minutes par barbotage d'un courant d'argon, l'intensité du courant est fixée à 40 mA puis réduite à 10 mA au-delà du passage de 103 coulombs (0,9 A/dm<sup>2</sup>).

- On électrolyse la solution pendant le temps nécessaire au passage de 150 coulombs.

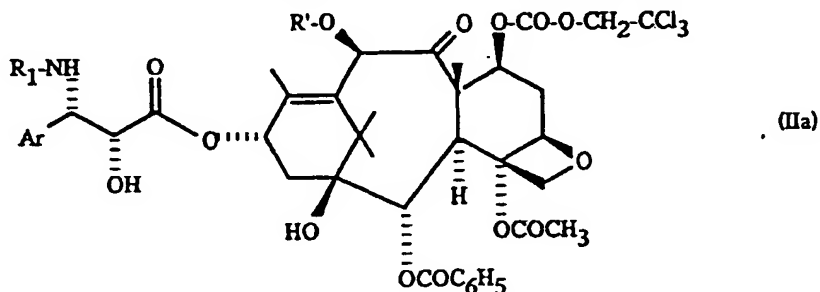
- Le solvant de l'électrolysat est évaporé sous pression réduite à une température inférieure à 35°C. On ajoute 20 cm<sup>3</sup> d'eau au résidu puis on extrait par 3 fois 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Après séchage de la phase organique sur chlorure de magnésium, on isole 146 mg de produit brut que l'on chromatographie dans les conditions décrites dans l'exemple 3. On obtient le "Taxotère" avec un rendement de 41 %.

REVENDICATIONS

1 - Procédé de préparation d'un dérivé du taxane de formule générale :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R<sub>1</sub> représente  
 5 un radical benzoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente un radical  
 alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle ou  
 hétérocyclyle azoté et Ar représente un radical aryle caractérisé en ce que l'on  
 effectue la réduction électrolytique d'un produit de formule générale :



10 dans laquelle Ar et R<sub>1</sub> sont définis comme précédemment, R' représente un radical  
 acétyle ou un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle.

2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'électrolyte est  
 constitué d'un sel alcalin ou d'un sel d'ammonium quaternaire soluble dans le solvant  
 ou dans un mélange hydroorganique.

15 3 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que le solvant est  
 choisi parmi les alcools et les nitriles.

4 - Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que le solvant est  
 choisi parmi le méthanol et l'acétonitrile.

5 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que l'électrolyse est effectuée dans un électrolyseur contenant une cathode choisie parmi le mercure, le zinc, le plomb et le carbone vitreux et une anode choisie parmi le platine, le graphite ou le carbone vitreux.

5        6 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que l'électrolyse est effectuée dans un électrolyseur, de préférence, à diaphragme.

7 - Procédé selon la revendication 6 caractérisé en ce que le diaphragme est constitué par un matériau poreux ou par une membrane échangeuse de cations.

8 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisé en ce que  
10 l'électrolyse est effectuée à potentiel contrôlé.

9 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisé en ce que l'électrolyse est effectuée à intensité imposée.

10 - Procédé selon la revendication 1 pour la préparation du  
15 tert.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propanoate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  ou "Taxotère".

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No:

PCT/FR 93/00243

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.5: C25B3/04; C07D305/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.5: C25B; C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 336 840 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 11 October 1989 cited in the application see the whole document	1,10
A	EP,A,0 253 738 (RHONE-POULENC SANTE) 20 January 1988 cited in the application see the whole document	1,10
A	WO,A,9 201 691 (RHONE-POULENC RORER) 6 February 1992 see page 3, line 5 - line 11; claim 4; examples 3-6	2-9
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Vol. 10, No.36 (C-328)(2093) 13 February 1986 & JP,A, 60 187 689 (OTSUKA KAGAKU YAKUHIIN) 25 September 1985 see abstract	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 May 1993 (12.05.93)

Date of mailing of the international search report

2 June 1993 (02.06.93)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.



**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9300243  
SA 71411

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 12/05/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0336840	11-10-89	FR-A- 2629818	13-10-89
		AU-A- 3251989	12-10-89
		JP-A- 1305076	08-12-89
		US-A- 4924011	08-05-90
EP-A-0253738	20-01-88	FR-A- 2601675	22-01-88
		AU-B- 591309	30-11-89
		AU-A- 7567787	21-01-88
		CA-A- 1278304	27-12-90
		JP-A- 63030479	09-02-88
		US-A- 4814470	21-03-89
WO-A-9201691	06-02-92	FR-A- 2664894	24-01-92
		AU-A- 8221991	18-02-92
		EP-A- 0539486	05-05-93

EPO FORM P007

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 93/00243

Demande Internationale No

<b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>CIB 5 C25B3/04;</span> <span>C07D305/14</span> </div>		
<b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>		
Documentation minimale consultée <sup>8</sup>		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	C25B ; C07D	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>9</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b> <sup>10</sup>		
Catégorie <sup>11</sup>	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire <sup>12</sup> des passages pertinents <sup>13</sup>	Np. des revendications visées <sup>14</sup>
A	EP,A,0 336 840 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 11 Octobre 1989 cité dans la demande voir le document en entier ---	1,10
A	EP,A,0 253 738 (RHONE-POULENC SANTE) 20 Janvier 1988 cité dans la demande voir le document en entier ---	1,10
A	WO,A,9 201 691 (RHONE-POULENC RORER) 6 Février 1992 voir page 3, ligne 5 - ligne 11; revendication 4; exemples 3-6 ---	2-9
-/-		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>11</sup> Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"A" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
12 MAI 1993	02.06.93	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	W.H.F. FISCHER	

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS <sup>14</sup>		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDQUES SUR LA DEUXIEME FEUILLE)
Catégorie <sup>15</sup>	Identification des documents cités, <sup>16</sup> avec indication, si nécessaire des passages pertinents <sup>17</sup>	No. des revendications visées <sup>18</sup>
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 10, no. 36 (C-328)(2093) 13 Février 1986 &amp; JP,A,60 187 689 ( OTSUKA KAGAKU YAKUHIN ) 25 Septembre 1985 voir abrégé</p> <p>-----</p>	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE  
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9300243  
SA 71411

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

12/05/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0336840	11-10-89	FR-A- 2629818	13-10-89
		AU-A- 3251989	12-10-89
		JP-A- 1305076	08-12-89
		US-A- 4924011	08-05-90
EP-A-0253738	20-01-88	FR-A- 2601675	22-01-88
		AU-B- 591309	30-11-89
		AU-A- 7567787	21-01-88
		CA-A- 1278304	27-12-90
		JP-A- 63030479	09-02-88
		US-A- 4814470	21-03-89
WO-A-9201691	06-02-92	FR-A- 2664894	24-01-92
		AU-A- 8221991	18-02-92
		EP-A- 0539486	05-05-93

EPO FORM P047

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**